

# Hemofilična artropatija - patofiziologija i liječenje

---

Kovač, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:401913>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Kovač

**HEMOFILIČNA ARTROPATIJA - PATOFIZIOLOGIJA I  
LIJEČENJE**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatološke bolesti i rehabilitaciju  
KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u  
akademskoj godini 2023./2024.

KRATICE:

PWH - persons with hemophilia

IU - internacionalna jedinica

dL - decilitar

APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

PV - protrombinsko vrijeme

UKHCDO - United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation

TF - tkivni faktor

BMI - body mass index

c-myc - myelocytomatosis oncogene

mdm2 - mouse double mute 2 homolog

MMPS - matriks metaloproteinaze

IL-1 $\beta$  - interleukin 1 beta

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta

VEGFR-1 - receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta 2

VEGFR-2 - receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta 2

OPG - osteoprotegerin

RANK - receptor nuklearnog aktivatora kappa B

RANKL - ligand za receptor nuklearnog aktivatora kappa B

VWF - von Willebrandova faktora

TNF  $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa

IL-1 - interleukin 1

SDF-1 - stromal cell-derived factor 1

MMP-9 - matriks metaloproteinaze-9

CTX-II - C-terminalni telopeptid kolagena tip 2

COMP - hrskavični oligomerni protein matriksa

CS-846 - agrekan kondroitin sulfat 846 epitop

## Sadržaj

|   |           |
|---|-----------|
| <b>SAŽETAK</b> .....                                      | <b>1</b>  |
| <b>SUMMARY</b> .....                                      | <b>2</b>  |
| <b>EPIDEMIOLOGIJA</b> .....                               | <b>3</b>  |
| <b>UZROCI</b> .....                                       | <b>4</b>  |
| Genetski uzročnici.....                                   | 4         |
| Lokalni uzročnici.....                                    | 4         |
| Okolišni učinci .....                                     | 5         |
| <b>KOAGULACIJSKA KASKADA</b> .....                        | <b>6</b>  |
| <b>NASTANAK INHIBITORA NA KOAGULACIJSKE FAKTORE</b> ..... | <b>7</b>  |
| <b>PATOFIZIOLOGIJA</b> .....                              | <b>8</b>  |
| <b>HEMOFILIČNA ARTROPATIJA - KLINIČKA SLIKA</b> .....     | <b>13</b> |
| <b>DIJAGNOSTIKA</b> .....                                 | <b>15</b> |
| Rendgen .....   | 15        |
| Ultrazvuk.....  | 15        |
| Magnetna rezonancija .....                                | 16        |
| Laboratorijski nalazi.....                                | 16        |
| Biomarkeri.....   | 17        |
| <b>PROFILAKSA</b> .....                                   | <b>18</b> |
| 1. Epizodična profilaksa .....                            | 18        |
| 2. Kontinuirana profilaksa.....                           | 18        |
| 2.1. Primarna.....  | 18        |
| 2.2. Sekundarna .....                                     | 18        |
| 2.3. Tercijarna .....                                     | 18        |
| 3. Intermitentna profilaksa .....                         | 19        |
| <b>LIJEČENJE</b> .....                                    | <b>20</b> |
| 1. Konzervativno liječenje.....                           | 20        |
| 1.1. RICE protokol .....                                  | 20        |
| 1.2. Intermitentna profilaksa .....                       | 20        |
| 1.3. Steroidni i nesteroidni lijekovi.....                | 20        |
| 1.4. Dezmopresin .....                                    | 21        |
| 2. Nadomještanje faktora zgrušavanja .....                | 21        |
| 2.1. Koncentrati faktora VIII iz plazme .....             | 21        |
| 2.2. Rekombinantni humani faktor VIII.....                | 22        |
| 2.3. Dugodjelujući rekombinantni faktor VIII.....         | 22        |
| 2.3.1. Efanesoctocog alfa .....                           | 22        |
| 2.3.2. Fuzionirani faktor VIII-Fc.....                    | 23        |
| 2.3.3. PEGilirani faktor VIII.....                        | 23        |
| 2.4. Derivati faktora IX iz plazme .....                  | 24        |
| 2.5. Rekombinirani faktor IX .....                        | 24        |
| 2.6. Dugodjelujući rekombinirani faktor IX.....           | 24        |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| 3. Novi lijekovi .....              | 25        |
| 3.1. Emicizumab .....               | 25        |
| 3.2. Genska terapija .....          | 25        |
| <b>INVAZIVNO LIJEČENJE .....</b>    | <b>26</b> |
| 1. Artrocenteza .....               | 26        |
| 2. Sinovijektomija .....            | 26        |
| 2.1. Radiosinovijektomija .....     | 27        |
| 2.2. Kemijska sinovijektomija ..... | 28        |
| 2.3. Kirurška sinovijektomija ..... | 28        |
| 3. Zamjena zgloba .....             | 29        |
| 3.1. Lakat .....                    | 29        |
| 3.2. Koljeno .....                  | 29        |
| 3.3. Gležanj .....                  | 30        |
| <b>REHABILITACIJA .....</b>         | <b>31</b> |
| <b>PROGNOZA .....</b>               | <b>32</b> |
| <b>ZAHVALE .....</b>                | <b>33</b> |
| <b>LITERATURA .....</b>             | <b>34</b> |
| <b>ŽIVOTOPIS .....</b>              | <b>39</b> |

## SAŽETAK

Hemofilijna artropatija - patofiziologija i liječenje

Katarina Kovač

Hemofilija je X vezana nasljedna bolest, oboljele su pretežito osobe muškog spola, a prenositeljice su uglavnom heterozigoti tj. osobe ženskog spola. Hemofilija A nastaje zbog disfunkcije ili nedostatka koagulacijskog faktora VIII, a Hemofilija B zbog faktora IX.<sup>1</sup> Deficijencija faktora XI, nekad zvana hemofilija C spada u skupinu rijetkih poremećaja krvarenja.<sup>2</sup> Klasifikacija hemofilija se temelji na aktivnosti faktora VIII i IX: *teška (<1 IU/dL)*, *umjerena (1 - 5 IU/dL)* i *blaga (6 - <40 IU/dL)*<sup>1</sup>. Jedno od najčešćih komplikacija hemofilije je hemartroza odnosno krvarenje u zglobove. Ako se ne prepozna i liječi, čak i subklinička hemartroza može dovest do nastanka artropatija. Patofiziologija hemofilijne artropatije se sastoji od dva glavna mehanizma nastanka. Prvi je kemijska reakcija koja nastaje zbog nakupljanja željeza iz krvi, a koje zbog učestalih krvarenja stanice sinovije zgloba nisu u mogućnosti ukloniti. Drugi mehanizam je upala, potaknuta kemijskom reakcijom zbog hiperplazije sinovije te destrukcije hrskavice i kosti.

Hemofilijna artropatija značajno smanjuje kvalitetu života, uzrokuje kroničnu bol i deformacije zglobova što ponekad zahtjeva operativno liječenje. Sprječavanje nastanka hemartroze primarno se temelji na profilaktičkom liječenju hemofilije. Danas su na tržištu brojni lijekovi koji reduciraju broj slučajevau pacijenata koji boluju od hemofilije. Osim prevencije, nastalu artropatiju je potrebno liječiti konzervativno i/ili kirurški. Cilj ovog diplomskog rada je opisati patofiziologiju nastanka hemofilijne artropatije te njeno liječenje.

Ključne riječi: bolest zglobova, faktor VIII deficijencija, faktor IX deficijencija, hemofilija A, hemofilija B, sinovitis

## SUMMARY

Hemophilic arthropathy - pathophysiology and treatment

Katarina Kovač

Hemophilia is an X-linked inherited disorder, predominantly affecting males, while carriers are typically heterozygous females. Hemophilia A results from dysfunction or deficiency of coagulation factor VIII, while hemophilia B arises from factor IX deficiency. Deficiency of factor XI, formerly known as hemophilia C, has been recategorized under rare bleeding disorders.

The classification of hemophilia is based on the activity of factors VIII and IX: *severe* (<1 IU/dL), *moderate* (1 - 5 IU/dL), and *mild* (6 - <40 IU/dL). Frequent bleeding in joints (hemarthrosis) is one of hemophilia's most common clinical complications. If unrecognized and untreated, even subclinical hemarthrosis can lead to the development of arthropathies.

The pathophysiology of hemophilic arthropathy involves two main mechanisms. The first is a chemical reaction resulting from the iron accumulation from the blood, which, due to frequent bleeding, synovial cells of the joint aren't able to remove. The second mechanism involves inflammation, triggered by the chemical reaction due to synovial hyperplasia and the destruction of cartilage and bone.

Hemophilic arthropathy significantly reduces the quality of life, causing chronic pain and joint deformities, sometimes necessitating surgical intervention in the treatment. Preventing the occurrence of hemarthrosis largely relies on prophylactic treatment of hemophilia. Today, numerous medications are available on the market that have reduced hemophilic arthropathy in patients with hemophilia. In addition to prevention, existing arthropathy requires conservative and/or surgical treatment. This thesis aims to describe the pathophysiology of hemophilic arthropathy and its treatment.

Keywords: Joint Diseases, Factor VIII Deficiency, Factor IX Deficiency, Hemophilia A, Hemophilia B, Synovitis



## EPIDEMIOLOGIJA

Istraživanja u pojedinim državama, kao u Nizozemskoj zabilježila su porast medijana preživljenja u osoba koje boluju od hemofilije (PWH) na 77 godina, ali i dalje 6 godina života manje naspram opće populacije muškaraca u državi.<sup>3</sup> Istraživanja u Švedskoj i Ujedinjenom Kraljevstvu zabilježila su također porast medijana preživljenja u osoba s teškim i umjerenim oblikom bolesti, prepisujući to dostupnosti liječenja i globalno povećanom medijanu preživljenja u muškaraca.<sup>4</sup> Globalna prevalencija hemofilije B je 1 na 30 000 muške djece, a hemofilije A 1: 5000 muške djece<sup>1</sup> odnosno 1 : 10 000 novorođenčadi.<sup>2</sup> Izvješća podataka iz 106 država najbolje prikazuju prevalenciju hemofilije A i B. Hemofilija A ima prevalenciju 12,8 na 100 000 muškaraca u razvijenim zemljama, a 6,6 na 100 000 muškaraca u zemljama u razvoju. također, hemofilija B ima prevalenciju 2,7 na 100 000 muškaraca u razvijenim zemljama, a 1,2 na 100 000 muškaraca u zemljama u razvoju.<sup>2</sup> Hemofilična artropatija jedan je od najčešćih simptoma hemofilije. Nastaje zbog učestalih krvarenja u zglobovu, a manifestira se boli, osjećajem stezanja, edemom zgloba, a ako se ne liječi može dovesti do značajne destrukcije zgloba, invaliditeta te smanjene kvalitete života. Iako se smatralo da nastaje samo u osoba koje imaju težak i umjeren oblik hemofilije, danas se zna da se razvija u svim oblicima, čak i onim blagim jer ovisi o mnogo faktora. Za vrijeme pisanja ovog diplomskog rada nije pronađena značajna količina podataka, ali osnovani su nacionalni registri koji bilježe žene s dijagnosticiranom hemofilijom (nositeljice mutacije *F8* ili *F9* i koje imaju koagulacijske faktore manje od 40 IU/dL). U izvješću iz UKHCDO zabilježeno je da 10,5% žena ima FVIII <40%, a 2,3% FIX <40%.<sup>2</sup>

## UZROCI

Hemofilčna artropatija se manifestira različitom kliničkom slikom u osoba identičnih razina faktora koagulacije i profilaktičkih režima. Razlog heterogenosti kliničke slike je posljedica različitih uzročnika.<sup>5</sup>

### Genetski uzročnici

Jedan od glavnih čimbenika koji utječu na učestalost hemartroze i nastanak hemofilčne artropatije je razina koagulacijskih faktora VIII i IX u plazmi. Genetski faktori poput trombofilije i genskih polimorfizama povezanih s pojačanom ekspresijom upalnih citokina također mogu pridonijeti razvoju hemartroze.<sup>5</sup>

### Lokalni uzročnici

Učestalost nastanka spontane hemartroze ovisi o nekim lokalnim čimbenicima poput vaskularizacije sinovijalne membrane, mehaničkog stresa koje stvara težina tijela na zglobove ili specifična regulacija hemostaze u zglobovima. Sinovijalna membrana zglobova u osoba s hemofilčkom artropatijom je hipertrofirana. Također, sadrži nižu razinu tkivnog faktora (TF) i visoku razinu inhibitora puta tkivnog faktora. Sinovijalne stanice potaknute hemartrozom pojačavaju ekspresiju urokinaznog aktivatora plazminogena i plazminogenog aktivatora inhibitora 1 što rezultira povećanom razinom plazmina u sinovijalnoj tekućini. Sinovijalna tekućina u osoba koje boluju od hemofilije sadrži povišene razine trombomodulina. Takav lokalni okoliš pogoduje ranoj razgradnji tromba i povećanoj fibrinolitičko aktivnosti. Uz učestalo krvarenje, visoke razine plazminogenog aktivatora urokinaze potiču kemotaksiju, angiogenezu, proliferaciji sinovijalnih stanica i oštećuje hrskavicu i kosti zglobova.<sup>5</sup>

### Okolišni učinci

Neki od okolišnih faktora koji mogu utjecati na kliničku sliku hemofilčne artropatije su: BMI, stil

života, učestalost hemartroza, uzimanje profilaktičke terapije i početak njenog uzimanja te protokol uzimanja terapije. Trenutno ne postoji definirana vrijednost faktora koagulacije koja je potrebna da bi se prevenirala ozljeda zglobova. Poznato je da aktivnost faktora koagulacije veća od 15% sa svakih 1% smanjuje mogućnost ponovne hemartroze za 18%.<sup>5</sup>

Osobe koje boluju od hemofilije s pojačanom fizičkom aktivnosti imaju veću šansu za nastanak artropatije. Također, trauma, narušena biomehanika zglobova i povećana masa tijela nepovoljno opterećuju zglobove predisponiraju nastanku artropatije.

## KOAGULACIJSKA KASKADA

Cilj koagulacijske kaskade je stvoriti aktivator protrombina, koji će uz pomoć kalcijevih iona aktivirati protrombin u trombin. Trombin je ima enzimsko djelovanje te pretvara fibrinogen u fibrinske niti koje su važan faktor u nastanku tromba. Zgrušavanje krvi se dijeli na dva mehanizma: vanjski i unutarnji. Vanjski mehanizam započinje kontaktom krvi s oštećenom krvnom žilom ili tkivom. Iz ozlijeđenog tkiva se otpušta tkivni faktor, fosfolipidi i lipoproteinski kompleks koji djeluje proteolitički. Vežanjem lipoproteinskog kompleksa s koagulacijskim faktorom VII uz djelovanje kalcijevih iona dolazi do pretvorbe faktora X u aktivni oblik. Aktivni faktor X (Xa) se spaja s fosfolipidima od tkivnog faktora ili od trombocita te s faktorom V stvaraju aktivator protrombina. Xa je proteaza koja uzrokuje razlaganje protrombina i nastanak trombina, a Va je aktivni oblik koji ubrzava proces te pozitivnom povratnim spregom povećava nastanak protrombina, a tim i trombina. Faktori II, VII, IX i X koji su ovisni o vitaminu K koji nastaje u jetri, osim toga u jetri nastaju protrombin i fibrinogen zbog čega bolesti jetre remete proces zgrušavanja krvi.<sup>6</sup> Unutarnji mehanizam započinje ozljedom krvi tj izlaganjem krvi kolagenu oštećene stijenke krvne žile. Kontaktom koagulacijskog faktora XII s kolagenom on se pretvara u aktivni oblik XIIa koji djeluje kao proteolitički enzim, istovremeno trombociti vežanjem na kolagen krvne žile otpuštaju fosfolipide. Fosfolipidi sadrže trombocitni faktor 3 koji je važan u koagulacijskoj kaskadi. Faktor XIIa uz kininogen velike molekularne mase te prekalkrein pretvara faktor XI u aktivni oblik. Faktor XIa enzimatski aktivira faktor IX. Aktivirani oblik faktora IX uz VIIIa, trombocitnim fosfolipidima i trombocitni faktor 3 aktiviraju faktor X. I onda se ponovo faktor X spaja s faktorom V i trombocitnim ili tkivnim fosfolipidima te nastaje aktivator protrombina. Nedostatak faktora IX i faktora VIII koji su važne komponente koagulacijske kaskade i time nastanka krvnog ugruška dovodi do hemofilije.<sup>48</sup>

## NASTANAK INHIBITORA NA KOAGULACIJSKE FAKTORE

Inhibitori su monoklonalna protutijela koje stvaraju plazma stanice kao imunološki odgovor na nadomještene faktore. Javljaju se u trećine pacijenata na nadomjesnoj terapiji najčešće u periodu između 20 i 30 dana izloženosti.<sup>7</sup> Mehanizmima djelovanja inhibiraju povezivanje faktora VIII s fosfolipidima ili VWF<sup>8</sup>, sprječavaju vezanje faktora VIII i faktora IX<sup>9</sup> te povećaju klirens VIII zbog svog proteolitičkog djelovanja na faktor VIII.<sup>10</sup>

Rizični faktor za nastanak inhibitora nisu u potpunosti jasni, ali pretpostavlja se da su multifaktorijalni te ovise o svojstvima pacijenata odnosno genskoj mutaciji koja predisponira, težini hemofilije i drugim genetskim regulatorima. Također, ovisi o vrsti liječenja hemofilije kao što je uporaba faktora deriviranih iz plazme, godine u kojima su prvi put izloženi terapiji, dozi lijeka te vrsti profilakse. Osim toga, traume i operacije zbog kojih je bilo potrebno liječenje mogu pridonijeti nastanku inhibitora te im smanjit učinkovitost terapije. Postojanje inhibitora, značajno narušava kvalitetu života pacijenata, pogoršava kliničku sliku, otežava liječenje te smanjuje životni vijek.<sup>11</sup>

## PATOFIZIOLOGIJA

Trenutni dokazi o patofiziologiji hemofilicne artropatije govore da su za nastanak bolesti važna dva procesa "hipoteza od dva udarca".<sup>12</sup> Prvi udarac u navedenoj hipotezi uzrokuje željezom izazvana kemijska reakcija. Nakon epizode hemartroze, hemosiderin iz krvi potiče nastanak kemijske reakcije u sinovijalnoj ovojnici što dovodi do nastanka upale odnosno drugog udarca.<sup>12</sup> Patofiziološki proces nastajanja hemofilicne artropatije ima zajedničkih osobina s degenerativnim bolestima poput osteoartritisa i upalnim bolestima zglobova poput reumatoidnog artritisa.<sup>12</sup> Hemofilicna artropatija se najčešće razvija u zglobovima gležnja, koljena i lakta odnosno sinovijalnim zglobovima. Sinovijalni zglob čine krajevi kostiju, obloženi hrskavicom povezani ligamentima i zglobnom čahuricom.<sup>13</sup> Sinovijalno tkivo oblaže unutarnju stranu zglobne čahure, stvara sinovijalnu tekućinu koja služi kao lubrikant i time smanjuje trenje između dva zglobna tijela. Sinovijalna tekućina je žućkasta, bistra viskozna tekućina i ima sastav sličan krvnoj plazmi samo bez fibrinogena. Membrana sinovije se sastoji od dva sloja, sloj intime u kojem se nalaze sinoviociti tip A i tip B. Sinoviociti tip A nalik su na makrofage i monocite, a oni tipa B nalik su na fibrocite. Sinoviociti tip B sintetiziraju ekstracelularni proteine matriksa te hranjive tvari za hondrocite.<sup>13</sup> Drugi sloj, subintima se sastoji od fibroznog i masnog tkiva te je izrazito vaskularizirano krvnim i limfnim žilama. Smatra se da je sinovijalno tkivo, odnosno njegova reakcija na krvarenje, razlog nastanka hemofilicne artropatije.<sup>12</sup> Kod osoba koje ne boluju od hemofilije, nakon krvarenja u zglobove, sinoviociti tip A apsorbiraju hemosiderin i feritin te ga recikliraju u cirkulaciju. Zbog učestalih krvarenja, konstantno prisutna povišena koncentraciju hemosiderina i feritina u sinovijalnoj tekućini nadmašuje kapacitet sinovijalnih stanica koji postaje neadekvatan za regulaciju zbog čega dolazi do nakupljanja u zglobnoj čahuri.<sup>5</sup> Predilekcija krvarenju je najčešće mehanička ozljeda te ovisno o težini hemofilije i načinu ozljede dolazi do mikro- ili makrokrvarenja. Osim toga, pojačana ekspresija tkivnog faktora u zglobnoj čahuri, poremećaj koagulacijske kaskade zbog nedostatka određenog faktora zgrušavanja te pojačana fibrinoliza dovode do neadekvatnog

stvaranja tromba, njegove ubrzane razgradnje i tim učestalije hemartroze.<sup>13</sup> Trenutna istraživanja, navode da željezo uzrokuje disregulaciju gena *c-myc* i *mdm2* koja su ključna u proliferaciji sinoviocita.<sup>14</sup> Navedeni geni ključni su za nastanak hipertrofije sinovije. Protoonkogen *c-myc* je jedan od gena koji je zadužen za proliferaciju sinovijalnih stanica, a *mdm2* uz p53 su ključni za proces apoptoze stanica.<sup>13</sup> Djelovanje hemosiderina na već disregulirane gene dovodi do nekontrolirane proliferacije sinovijalne membrane njene hipertrofije i stvaranju se vilozne trepetljike.<sup>12</sup> Zabilježena je povećana ekspresija metabolita željeza u jezgri i citoplazmi stanica sinovije kod osoba koje boluju od hemofilicne artropatije naspram osoba koje boluju od reumatoidnog artritisa i osteoartritisa. Kemijske reakcije hemosiderina sa sinoviocitima uzrokuju povećanu koncentraciju hidroksidnih radikala u zglobu što potiče apoptozu hondrocita i smanjuje sintezu proteoglikana.<sup>12</sup> Prisutnost hemosiderina i feritina potiče sinoviocite tip A na lučenje upalnih citokina (TNF-alfa, interleukin-6 i interleukin-1-beta) važnih za nastanak upale, aktivaciju sinoviocita tip B te hiperplaziju sinovije.<sup>12</sup> Neoangiogeneza je osim u tumorskim, ključna i u upalnim procesima. Upalni proces u hipertrofičnoj sinovijalnoj ovojnici uzrokuje hipoksiju<sup>12</sup> što uz prisutnosti upalnih citokina potiče stvaranje hipoksijom induciranog faktora 1 $\alpha$  koji onda potiče stvaranje VEGF, SDF-1 i MMP-9.<sup>13</sup> VEGF se veže za VEGFR-1 i VEGFR-2 na panusu i potiče neoangiogenezu.<sup>5</sup> Novonastale krve žile su osjetljive te podložne oštećenju što pogoduje nastanku ciklusa krvarenja, hipoksije te hipoksijom uzrokovane angiogeneze. U osoba koje boluju od hemofilije zabilježena je povećana koncentracija VEGF-A u krvi koji je zadužen za poticanje neoproliferacije u sinoviji.<sup>14</sup> Citokini i proangiogene molekule nakon ponavljanih hemartroza uzrokuju trajne promjene na sinoviji zbog čega dolazi do prelaska iz kemijskog procesa u kroničnu upalu zglobne ovojnice.<sup>12</sup> Sinovitis je upalni proces koji zahvaća sinovijalno tkivo, a manifestira se hipertrofijom tkiva, neoangiogenezom i migracijom upalnih stanica u upalno područje. Upalni citokini potiču aktivaciju sinoviocita tip A u sinovijalnom tkivu, aktivirani sinoviocit uzrokuju aktivaciju tkivnih proteaza (matriks metaloproteinaza), a uz tkivni aktivator plazminogena i ostale komponente matriksa potiču destrukciju hrskavičnog matriksa i subhondralne kosti.<sup>14</sup> IL-1 $\beta$  kojeg luče makrofagi, potiče hondrocite da izlučuju vodikov peroksid stvarajući

hidroksilne radikale koji aktiviraju apoptozu hondrocita i tim oštećenje hrskavice.<sup>14</sup> Trenutna istraživanja sugeriraju da sinovitis i ne mora biti prisutan da bi nastalo oštećenje hrskavice. Hrkavica zgloba se sastoji od hondrocita i ekstracelularnog matriksa (kolagen tip II i proteoglikani) kojeg oni produciraju. S godinama broj hondrocita opada te su rijetke proliferacije zbog čega apoptoza hondrocita značajno narušava homeostazu između sinteze i razgradnje hrskavičnog matriksa. Oštećena hrskavica gubi mehanička svojstva. Oštećenje hrskavice može nastati zbog hemosiderinom uzrokovanog sinovitisa odnosno upalni citokini i enzimi koje stvara sinovija potiču apoptozu hondrocita. Osim toga, direktno djelovanje hemosiderina iz krvi potiče lučenje upalnih citokina poput IL-1 i TNF $\alpha$ . Citokini potiču stvaranje hidroksilnih radikala koji imaju apoptotičko djelovanje na hondrocite. Krvarenje povećava lokalnu produkciju plazmina u zglobnoj čahuri koji djeluje katalitički na hrskavicu i razgrađuje fibrin time osim što ometa nastanak tromba, uništava i hrskavicu.<sup>13</sup> Izlaganje zglobne hrskavice krvlju duže od 4 dana, smanjuje za 50% sintezu proteoglikana koji su sastavni dio zglobne hrskavice.<sup>14</sup> Citokini koji se smatraju glavnim uzročnicima patofiziološkog procesa su interleukin 1 i faktor tumorske nekroze  $\alpha$ .

#### INTERLEUKIN 1

IL-1 je jedan od glavnih regulatora upalnog odgovora. Djeluje katabolički na stanice i amplificira upalni odgovor. Nakon vezanja na receptor, putem NF-KB transkripcijskog faktora uzrokuje pojačanu ekspresiju gena zaduženih za proizvodnju medijatora upale (citokina i kemokina), enzima i adhezijskih molekula. IL-1 $\beta$  potiče pojačanu apsorpciju hemosiderina u sinovijocite tip B zbog čega se hemosiderin odlaže u sinoviju, pozitivnom povratnom spregom, hemosiderin potiče lučenje IL-1 $\beta$  i nastanak kronične upale sinovijalne ovojnice.<sup>12</sup>

Na patohistološkim preparatima sinovije pacijenata koji imaju hemofiliju zabilježena je povećana koncentracija IL-1 $\beta$  naspram patohistoloških preparata osoba koje nisu bolovale od hemofilije.<sup>12</sup>

#### FAKTOR TUMORSKE NEKROZE $\alpha$

TNF $\alpha$  je član super obitelji faktora tumorske nekroze i jedan je od ključnih čimbenika nastanka



hemofilične artropatije. TNF $\alpha$  inhibira sintezu proteoglikana i kolagena tipa 2 koji su sastavni dio sinovijalne membrane. Nadalje, potiče aktivaciju metaloproteinaza koje uzrokuju katabolizam sinovije. Zbog svog djelovanja na sintezu trombomodulina u sinoviocitima potiče krvarenje u zglobove. Thrombomodulin nakon što se veže za trombin uzrokuje aktivaciju proteina C. Protein C inhibira koagulaciju tako da potiče razgradnju faktora Va i faktora VIIa. TNF $\alpha$  koji je jedan od medijatora upale, potiče u stanicama sinovije pojačanu ekspresiju trombomodulina što precipitira nastanku hemartroze.<sup>12</sup>

Osim kemijskih i upalnih procesa, istraživanja potvrđuju da za nastanak hemofilične artropatije dolazi i do degenerativnih procesa u zglobu. Slikovnim dijagnostičkim metodama nađene su cistične promjene u kosti, subhondralne skleroze, osteofiti, povećanje epifiznih nastavaka te osteoporoza. Za degenerativne promjene nije još jasno nastaju li samostalno ili kao posljedica oštećenja hrskavice i sinovije. U osoba koje boluju od hemofilije češća su intraosealna mikrokrvarenja koja pridonose nastanku degenerativnih promjena u kostima zglobova.<sup>13</sup> Neke promjene, poput cističnih još nemaju jasne dokaze kako i zašto nastaju. Smatra se da osteoporoza u hemofiličkoj artropatiji nastaje zbog atrofije mišića, smanjenog kretanja zbog deformiteta zgloba i boli, smanjenog BMI u osoba koje boluju od hemofilije te učestalijih virusnih infekcija koje nastaju kao posljedica transfuzija faktora koagulacije.<sup>13</sup> Stvaranje i razgradnju kosti regulira trijada OPG, RANK i RANKL. RANK ligand je transmembranski protein koji se nalazi na osteoblastima i stromalnim stanicama kosti. Stvaraju ga limfociti i sinovijalne stanice, a upalni medijatori potiču njegovo stvaranje i tim osteoklastogenezu, odnosno reapsorpciju kosti. RANK ligand vezanjem na RANK, koji se nalazi na prekursorima osteoklasta, potiče diferencijaciju i maturaciju prekursora osteoklasta u osteoklaste koji su zaduženi za resorpciju kosti. OPG se također veže za RANK, ali njegova uloga je inhibicija apsorpcije kosti tako da inhibira diferencijaciju prekursora osteoklasta u osteoklaste. Trenutne spoznaje smatraju da je trijada OPG/RANK/RANKL zadužna za remodelaciju kosti, a zabilježen manjak OPG na sinovijalnim stanicama u osoba s hemofilijom uz pojačanu ekspresiju RANK i RANKL remeti ravnotežu te precipitira nastanku degeneracije kosti i razvoju

hemofilicne artropatije.<sup>14</sup> Niže razine OPG u serumu i na histološkim preparatima zabilježene su u osoba koje boluju od hemofilije A, naspram osoba koje boluju od hemofilije B. Pretpostavlja se da je to razlog zašto osobe koje boluju od hemofilije A istih značajki, kao i osobe koje boluju od hemofilije B imaju težu kliničku artropatije.<sup>14</sup> Trenutno nema jasnih dokaza zašto se javlja različita klinička slika u osoba s istom vrstom i težinom hemofilije. Pretpostavlja se da mehanička sila uz težinsko opterećenje pogoduju nastanku krvarenja koje će dovesti do oštećenja hrskavice i nastanka artropatije. Osim toga, neka istraživanja potvrđuju da osobe koje imaju HLA B27 fenotip te mutacije pro i antiupalnih citokina, gena za antifibrinolitičke proteine, gena za hem oksigenazu-1 pogoduju učestalijim krvarenjima. Mutacije HFE za hepcidin su povezane s degenerativnim bolestima u općoj populaciji i u osoba koje boluju od hemofilije. Neke od hipoteza govore da glavni regulatori za nastanak sinovitisa se razlikuju od onih koji uzrokuju degeneraciju kosti i hrskavice. TNF $\alpha$  je glavni faktor za nastanak sinovitisa dok je prisutnost IL-1 $\beta$  ključna za oštećenje hrskavice zbog čega prisutnost određenog citokina potiče različite puteve razvoja artropatij. Najznačajnijim za razvoj artropatije se pokazala količina krvi u zglobu, naime studije su dokazale jedan epizoda obilne hemartroze uzrokuje veće oštećenje hrskavice od učestalijih mikrokrvarenja.<sup>13</sup>

## HEMOFILIČNA ARTROPATIJA - KLINIČKA SLIKA

Rizik za nastanak krvarenja u osoba koje boluju od hemofilije pretežito ovisi o nedostatku faktora koagulacije i dobi pacijenata, a ne o tipu hemofilije. U novorođenčadi, 1 - 4% koji imaju teški oblik hemofilije (<1 IU/dL faktora) razvit će se intrakranijalni hematomi uz koji mogu biti pridruženi kefalhematoma i subgalealno krvarenje. Većina ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvarenja u novorođenčadi se događa za vrijeme traumatskih poroda npr. korištenje forcepsa, vakuum pumpe. Za posljedicu to može dovesti do neuroloških oštećenja, usporenog razvoja i smrti.<sup>1</sup> Također sve osobe, pogotovo one s teškim oblikom, kao posljedicu operacije imaju obilna krvarenja, te učestala spontana krvarenja u donje ekstremitete, gluteus, mišić iliopsoas. Većina dojenčadi do 6 - 8 mjeseca s povećanjem tjelesnom aktivnosti razvije hematomi ili spontano krvarenje.<sup>1</sup> Osobe koje boluju od hemofilije imaju učestalija krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, dentalna krvarenja te krvarenja u organe poput bubrega i retinu što može dovesti do značajnog oštećenja organa koja zahtjevnije liječenje i suradnju s drugim specijalistima.<sup>15</sup> Hemartroza je krvarenje u zglobove koje je spontana i učestala manifestacije u osoba koje boluju od hemofilije A i B. Incidencija se povećava s godinama, tako u periodu od 1 do 6 godine, hemartroza čini 21% svih krvarenja, u periodu od 10 do 17 godine 50%, a od 18 do 65 godine 60% svih krvarenja.<sup>1</sup> Gležanj je najčešća lokacija hemartroze, a osim tu često se događa u laktu i koljenu tj češće pogađa velike zglobove i one koje nose velika opterećenja.<sup>1</sup> Također se u tim zglobovima najčešće razvija sinovitis i hemofilična artropatija koja ako se ne liječi može progredirati do razvoja deformiteta zgloba, mišićne atrofije i smanjenja kvalitete života. U osoba koje imaju umjeren oblik hemofilije (1 - 5 IU/dL) hemartroza ima nešto nižu incidenciju od 25% kod sveukupnog broja pacijenata. Akutno krvarenje u zglobove se manifestira osjećajem "aure" odnosno trncima u zglobu, brzim nastankom otekline zgloba zbog izljeva, gubitak opsega pokreta u zglobu, boli te je koža iznad otečenog zgloba topla na dodir. Također, pacijenti nerijetko drže zglob u položaju fleksije smanjujući intraartikularni tlak i tim osjećaj boli u zglobu. Kod onih koji su već razvili sinovitis, krvarenje nastaje spontano, a ti zglobovi su također edematozni, ali su manje napet i osjećaj

boli je manji. Kako bolest napreduje dolazi do smanjenog opsega pokreta u zglobu te zahvaćeni zglobovi ostaju u blagom fleksijskom položaju. Kao posljedica deformiteta zgloba, okolni mišići atrofiraju, a ligamenti i zglobna čahura se rastegnu što dovodi do nestabilnosti zgloba.<sup>16</sup>

## DIJAGNOSTIKA

### Rendgen

Jedna od metoda kojom se može vizualizirati oštećenje zgloba je rendgenska slika. U početnoj fazi bolesti vidljivo edematozno meko tkivo zgloba, a progresijom bolesti dolazi do gubitka hrskavice i oštećenja kosti. Na rendgenskim slikama se tada vidi suženje zglobnog prostora, subhondralne ciste, erozije kosti i deformiteti kosti.<sup>5</sup>

Radiološki opisano je 5 faza hemofilčne artropatije.<sup>17</sup>

Faza 1 (edem mekog tkiva) - dolazi do nastanka edema zbog krvarenja u zglobnu čahuru i okolno tkivo

Faza 2 (osteoporoza) - nastanak osteoporoze ili hiperplazije sinovije.

Faza 3 (koštane lezije) - prerastanje epifize s širenjem zglobnog usjeka i gubitka kongruentnost zgloba, hrskavica je neoštećena.

Faza 4 (destrukcija hrskavice) - sužavanje zglobne pukotine zbog oštećenja hrskavice.

Faza 5 (destrukcija zgloba) - potpuni gubitak zglobnog prostora i nastanak erozije kosti.

Svjetska federacija hemofilije predlaže uporabu Petterssonove klasifikacije za određivanje stupnja težine hemofilčne artropatije na rendgenskim slikama. Klasifikacija je boduje od 0 do 13, a obuhvaća postojanje subhondralnih cisti, suženje zglobnog prostora, iregularne subhondralne površine, osteoporozu, povećanje epifiza, erozije rubova zglobnih tijela, inkongruencija zglobnih tijela i deformitet zgloba. Veći brojevi idu u prilog težeg oblik hemofilčne artropatije.<sup>18</sup>

### Ultrazvuk

Ultrasonografija je metoda kojom se bez zračenja, brzo i jeftino može vizualizirati anatomija zgloba. Omogućava vizualizaciju patologije u zglobovima u ranoj fazi bolesti kada zglobovi nisu još edematozni i bolni. Korisna je za identifikaciju abnormalnosti u zglobovima osoba koje boluju od hemofilčne artropatije. Ultrazvukom je moguće potvrditi akutno nastalu hemartrozu i pratiti kronične promjene. Nedostatak je što ne vizualizira dovoljno dobro hiperplaziju sinovije

i krvnih ugrušaka te je zbog toga MRI bolja dijagnostička metoda. Također UZV je subjektivna metoda što znači da ovisi o ispitivaču i njegovim sposobnostima, poznavanju UZV i patologije zglobova. Prednost UZV je što je široko dostupna metoda za dijagnostiku u djece jer ne zahtijeva sedaciju i davanje kontrasta, jeftinija je, može se često ponavljati, UZV je lako mobilan uređaj i traje kraće od MRI. Osim toga, uporabom Power Doppler moguće je ispratiti vaskularizaciju zgloba i je li riječ o krvnom izljevu ili nekom drugom.<sup>19</sup> Nedostatak je što se dječji zglobovi i zglobovi u odraslih osoba anatomske razlikuju, a trenutno ne postoji dovoljno atlasa UZV u području patologije dječjih zglobova zbog čega ova metoda nije idealna za djecu.<sup>5</sup> Također, kod velikih izljeva ultrazvučne zrake ne dopiru dovoljno duboko da bi vizualizirale anatomiju zgloba.<sup>19</sup>

#### Magnetna rezonancija

Magnetna rezonancija (MRI) se smatra zlatni standard za prikaz patologije zgloba. Omogućuje ranu vizualizaciju oštećene hrskavice, edematoznog tkiva, depozite hemosiderina, koštane ciste, osteopeniju i izljeve u zglob.<sup>19</sup> Negativna strana je što je teško razlikovati sinovijalnu tekućinu od sinovitisa i izljeva krvi u zglobnu čahuru od ne-krvnih efuzija. Osim toga, MRI nije lako dostupan, vremenski dugo traje snimanje i moguće je snimiti samo jedan zglob, za određivanje etiologije izljeva potrebno je koristiti kontrast, ponekad zahtijeva sedaciju npr. kod djece, te je jedna od skupljih pretraga.<sup>5</sup>

#### Laboratorijski nalazi

Kada postoji sumnja na hemofiliju potrebno je prvo napraviti krvne nalaze za parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), normalno protrombinsko vrijeme (PV), broj trombocita. Najčešće nalazi pokazuju produljeno APTV. Osim toga određuje se razina koagulacijskih faktora VIII i IX koji su u slučaju hemofilije smanjeni. Na temelju titra koagulacijskih faktora može se odrediti vrsta i težina hemofilije.<sup>1</sup> Klasifikacija hemofilija se temelji na aktivnosti faktora VIII i IX: teška (<1 IU/dL), umjerena (1 - 5 IU/dL) i blaga (6 - < 40 IU/dL)<sup>1</sup> U slučaju nedostataka faktora VIII radi se testiranje na VWF antigen zbog moguće von Willebrand

bolesti.

### Biomarkeri

Biomarkeri su molekule koje služe za dijagnostiku i praćenje bolesti. Zbog nastanka hemofilčne artropatije u osoba koje uzimaju profilaksu, cilj je otkriti biomarkere koji su visoko specifični, koreliraju s težinom bolesti i ukazuju na predikciju bolesti i rezultate liječenja. Trenutno ne postoji idealan biomarker, ali poznavanje patofiziologije nastanka hemofilčne artropatije trenutno se istražuju oni koji su zaduženi za pregradnju hrskavice i kosti. Neki od biomarkera koji koreliraju s patologijom očitom na rendgenskim slikama su: CTX-II, COMP, CS-846 te osim što su dugoročno prisutni u osoba s hemofilijom, također dolazi do njihovog akutnog reverzibilnog povećanja koncentracije za vrijeme hemartroze. Osim prethodno navedenih zabilježene su povišene vrijednosti VEGF u krvi osoba koje su razvile hemofilčnu artropatiju i/ili sinovitis.<sup>19</sup>

## PROFILAKSA

Na Svjetskoj Federaciji Hemofilije 2012. godine revidirana je terminologija za profilaksu kod pacijenata koji boluju od hemofilije A i B. Od tada se dijeli na epizodičnu, kontinuiranu koja se sastoji od primarne, sekundarne i tercijarne i intermitentnu profilaksu. Istraživanja su pokazala da davanje profilaktične terapije prije 4 godine života uzrokuje očuvanu mobilnost zglobova.<sup>20</sup>

### 1. Epizodična profilaksa

Epizodična profilaksa je vrsta profilakse u kojoj se faktori zgrušavanja nadomještaju u trenutku krvarenja.

### 2. Kontinuirana profilaksa

Kontinuirana ili regularna profilaksa je profilaksa koja se daje 85% godine, odnosno minimalno 45 tjedana od 52 tjedna.

#### 2.1. Primarna

Primarna profilaksa je profilaksa koja se daje prije treće godine života i prije drugog velikog krvarenja u zglobove (hemartroza).

#### 2.2. Sekundarna

Sekundarna profilaksa je profilaksa koja se počne davati prvi put nakon dva ili više krvarenja u zglobove, a prije nastanka hemofilične artropatije.

#### 2.3. Tercijarna

Tercijarna profilaksa je profilaksa koja se prvi put počne davati nakon razvijene hemofilične artropatije i ima ulogu sprječiti daljnji razvoja i pogoršanja bolesti.



### 3. Intermitentna profilaksa

Intermitentna profilaksa je profilaksa koja se daje kratkotrajno za nadomještanje faktora koagulacije prije i poslije operacije.<sup>21</sup>

## LIJEČENJE

### 1. Konzervativno liječenje

#### 1.1. RICE protokol

RICE protokol predstavlja 4 postupka u liječenju zglobova: odmor, hlađenje, pritisak i elevacija ozlijeđenog zgloba (Rest, Ice, Compression, Elevation).<sup>22</sup> Cilj ove terapije je sprječavanje daljnjeg krvarenja, boli i upale. Osim RICE protokola u nekim slučajevima se preporuča POLICE u kojem P označava "protection", a umjesto R je OL što označava "optimal loading". Različiti pristup ovisi o stanju pacijenat i razvoju bolesti.<sup>15</sup> Vazokonstriksijsko djelovanje hlađenja smanjit će edem zgloba i upalu, ali zbog potencijalnog nastanka ozeblina na koži preporuča se maksimalno hlađenje 10 minuta svaka 2 sata.<sup>23</sup>

#### 1.2. Intermitentna profilaksa

Intermitentna profilaksa je vrsta profilakse koja se daje u slučaju epizode akutnog krvarenja npr. hemartroze. U slučaju hemartroze preporuča se davanje faktora VIII 3 - 4 puta tjedno, a faktora IX do 2 puta tjedno s ciljem sprečavanja daljnjeg krvarenja i oštećenja zgloba.<sup>24</sup>

#### 1.3. Steroidni i nesteroidni lijekovi

Nesteroidni lijekovi poput inhibitora ciklooksigenaze 2 pokazali su se korisnim u liječenju artropatske boli kod hemartroze. Ta skupina lijekova učinkovita je zbog protuupalnog, analgetskog i antianigionskog djelovanja čime se smanjuje mogućnost ponovnog krvarenja, naspram ostalih nesteroidnih lijekova koji djeluju antiagregacijski i time povećavaju mogućnost ponovnog krvarenja.<sup>25</sup>

#### 1.4. Dezmpresin

Dezmopresin je sintetski analog vazopresina odnosno antidiuretskog hormona koji ima široku primjenu u liječenju, a koristi se i u terapiji hemofilije A.<sup>22</sup> Korištenje se preporuča za postizanje hemostaze kod osoba s umjerenim oblikom hemofilije A. Dokazano je da potiče sintezu faktora VIII u organizmu čovjeka. Osim antidiuretskog djelovanja, dezmpresin vezanjem na V2 receptore endotela preko cikličkog adenzin monofosfata (cAMP) potiče egzocitozu Weibel-Paladovih tjelešaca i alfa granula iz trombocita, a time i von Willebrandovog faktora i tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) koji se nalaze u Weibel-Paladovih tjelešcima, te se pretpostavlja da simultano dolazi do otpuštanja FVIII.<sup>26</sup> Von Willebrandov faktor zadužen je za početak aktivacije kaskadnog puta, njim se povezuju Gp1b faktor na trombocitima s subendotelnim kolagenom na ozlijeđenom tkivu.<sup>22</sup> Također, zbog porasta koncentracije FVIII smanjeno je aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV).<sup>26</sup> Moguća primjena je parenteralno, subkutano i intranazalno. Također, potrebno je redovito laboratorijski pratiti koncentraciju lijeka u krvi.<sup>26</sup> Dezmpresin se preporuča za korištenje u osoba koje boluju od umjerenog oblika hemofilije A i kod epizoda akutnog krvarenja. U slučaju obilnog krvarenja dezmpresin se ne indicira zbog vremena koje mu je potrebno da dosegne koncentraciju u krvi već se tada koriste preparati FVIII.<sup>27</sup>

## 2. Nadomještanje faktora zgrušavanja

### 2.1. Koncentrati faktora VIII iz plazme

Koncentrati faktora VIII iz plazme korišteni su za terapiju hemofilije A. Faktor se dobiva filtracijom plazme donora te se na temelju čistoće dijeli na tri vrste. Faktor intermitentne čistoće (6-10 jedinica FVIII/mg proteina), faktor visoke čistoće (50-150 jedinica FVIII/mg proteina), faktor ultra visoke čistoće (3000 jedinica FVIII/mg proteina).<sup>28</sup> Neki pacijenti razviju protutijela na FVIII te tada terapija više nije efikasna.<sup>22</sup> Faktori se daju intravenski te imaju poluvijek

života oko 12 sati što zahtjeva davanje terapije i do 3 puta tjedno. Uz današnju tehnologiju i mogućnosti inaktivacije virusa sigurni su za korištenje bez rizika od transmisije infekcije.<sup>28</sup> Broj internacionalnih jedinica koji je potrebno dati pacijentu računa se tako da se broj kilograma pacijenta pomnoži s 0,5 i s željenom koncentracijom faktora u krvi (IU/dL). Vršak koncentracije dostiže se 30 minuta nakon početka davanja te je potrebno tada izmjeriti i potvrditi željenu koncentraciju koagulacijskog faktora u krvi. Prisutnost inhibitora na koagulacijski faktor smanjuje učinkovitost terapije te zbog neutralizacije, razina koagulacijskog faktora u krvi nakon terapija ne dostiže željene vrijednosti.<sup>15</sup>

## 2.2. Rekombinantni humani faktor VIII

Rekombinantni faktor VIII obuhvaća sve generacije FVIII napravljene pomoću genetskog modificiranja. Dijeli se u 4 generacije, ovisno o stanicama u kojima je napravljen, izloženosti ljudskim ili životinjskim proteinima odnosno potencijalnim izvorima infekcije. Osim toga, genetska modifikacija omogućava deleciju B strukture FVIII ili preinaku u molekulu s jednim lancem. Genetski modificirani faktori imaju duži poluvijek života te zbog toga zahtijevaju manju učestalost primjene, sigurni su za korištenje i smanjuju incidenciju epizoda krvarenja.<sup>29</sup>

## 2.3. Dugodjelujući rekombinantni faktor VIII

### 2.3.1. Efanesoctocog alfa

Efanesoctocog alfa je molekula koja sadrži rekombinantni faktor VIII, čija se stabilnost i produljen poluvijek života bazira na povezanosti s vWF. Poluvijek života iznosi 47 sati te je u primjeni kao profilaksa epizodama krvarenja, a primjenjuje se intravenski jednom tjedno. Lijek je odobren 2023. godine za osobe koje boluju od hemofilije tip A i siguran je za primjenu u djece. Dosadašnje studije nisu dokazale nastanak protutijela na FVIII.<sup>30</sup>

### 2.3.2. Fuzionirani faktor VIII-Fc

Fuzionirani FVIII-Fc je rekombinantni protein koji se koristi u liječenju hemofilije A. Genetskim modifikacijama uklonjena je domena B faktora VIII te je na njeno mjesto postavljena Fc somena humanog imunoglobulina G. Zahvaljujući strukturno i funkcionalno održanoj domeni FVIII održano je povezivanja fuzioniranog proteina s von Willebrandovim faktorom i fosfolipidima u koagulacijskom kaskadnom putu.<sup>31</sup> Faktor VIII ima poluvijek života prosječno 12 sati što zahtjeva učestalo davanje faktora, uglavnom tri puta tjedno da bi se koncentracija FVIII u plazmi održala iznad 1%.<sup>31</sup> Zahvaljujući Fc komponenti, poluvijek života fuzioniranog proteina je za 1,5 puta duži od rekombinantnog proteina FVIII. Duži životni poluvijek lijeka omogućuje rjeđu primjenu, odnosno samo 1 do 2 puta tjedno. Osim Fc domene, potrebna je dovoljna količina von Willebrandova faktora jer su istraživanja dokazala da u pacijentima koji su imali niži koncentraciju je životni poluvijek lijeka bio kraći od onih koji su imali nižu.<sup>31</sup>

### 2.3.3. PEGilirani faktor VIII

PEGilirani faktor VIII jedan je od lijekova koristi za liječenje hemofilije A. PEGilirane molekule su one molekule koje su povezane s polietilen glikolom. Procesom PEGilacije je povećana biodostupnost, smanjena molekularna masa lijeka, a povećana je količina proteina, u ovom slučaju faktora VIII koja se može dati u jednoj dozi.<sup>32</sup> PEGilirani oblik ima poluvijek života dulji za 1,4 do 1,5% naspram rekombinatnog FVIII, te se daje intravenozno. Ovaj lijek se preferira kao intermitentna profilaksa jer su istraživanja su pokazala da je 96,1% ispitanika imalo odlične rezultate (potpuni izostanak ponovnih epizoda krvarenja), ako se daje 1 do 2 puta tjedno u slučaju akutnih epizoda krvarenja.<sup>33</sup>

#### 2.4. Derivati faktora IX iz plazme

Koncentrati faktora IX iz plazme korišteni su za terapiju hemofilije B. Faktor se dobiva filtracijom plazme donora ili komercijalnom frakcionacijom (afinitet za monoklonalno tijelo ili kromatografija) te nakon toga prolazi kroz procesnu obradu za inaktivaciju virusa. Faktor je napravljen za intravensku primjenu. Monoklonalni produkt je pročišćeno monoklonalno protutijelo s visokom koncentracijom faktora IX. Ne sadrži ostale komponente koje ovise o vitaminu K zbog čega je njegova primjena povezana i s manjom mogućnosti nastanka tromboembolijskih incidenata. Primjenjuje se intravenozno u obliku kontinuirane profilakse, poluvijek života je 22 sata. Pacijenti koji koriste ovu terapiju imaju značajno smanjenje incidenata krvarenja te bolje reguliraju hemostazu, naspram onih koji ne koriste profilaksu. Trenutna istraživanja nisu dokazala nastanak protutijela na ovaj lijek.<sup>6</sup>

#### 2.5. Rekombinirani faktor IX

Rekombinantni FIX je genetskim modifikacijama dobiva molekula. Siguran je za korištenje u osoba koja su već primale terapiju faktorom IX i za one koje još nisu. Napravljen je za intravensku primjenu i ima poluvijek života 16 do 17 sati. Zbog volumena distribucije većeg od FIX deriviranog iz plazme zahtijeva veću dozu da bi se postigao jednak efekt. Dosadašnje studije potvrdile su smanjenu incidenciju krvarenja za 79% kod pacijenata koji su primali rekombinantni faktor IX naspram onih koji nisu primili profilaksu.<sup>34</sup>

#### 2.6. Dugodjelujući rekombinirani faktor IX

Dugodjelujući faktori su genetskim modifikacijama prepravljani u svrhu da se produljenjem poluvijekom života smanji učestalost primjene lijeka na svaka 2 do 4 tjedna. Faktor IX fuzionira se s domenom Fc ili albuminom ili je prerađen u gliko-PEGilirani oblik. Povezivanjem Fc komponente s faktorom IX produžio se poluvijek života FIX s 18 na 90 sati. Lijek je namijenjen

za primjenu 1 put tjedno u intravenoznom obliku. Ovaj oblik lijeka siguran je za primjenu u djece i odraslih.<sup>35</sup> Fuzionirani FIX s albuminom je napravljen fuzijom gena za ta dva proteina. Napravljen je za intravenoznu primjenu te ima poluvijek života od 102 sata. Primjenjiv je u kontinuiranoj profilaksi i kao profilaksa perioperativnim zahvatima.<sup>36</sup> Gliko-PEGilirani rekombinantni FIX s PEG komponentom zbog koje mu je poluvijek života produljen na 93 sata.<sup>36</sup> Navedeni lijekovi su sigurni za uporabu, smanjuju incidenciju spontanih krvarenja te učestalu primjenu što pozitivno utječe na kvalitetu života pacijenata.

### 3. Novi lijekovi

#### 3.1. Emicizumab

Emicizumab je rekombinantno humanizirano IgG protutijelo koje djeluje poput faktora VIII u osoba s hemofilijom A, daje se supkutano. Djeluje tako da povezuje aktivirani faktor 9 (FIX) i povezuje ga s faktorom 10 (FX), time uzrokuje katalitičku reakciju i aktivaciju FX što održava homeostazu koagulacije. Zbog razlike u molekularnoj građi između emicizumaba i faktora VIII, protutijela na faktor VIII ne remete terapiju emicizumabom. Također emicizumab ima poluvijek života 4 - 5 tjedana zbog čega je potrebno i rjeđe davanje terapije pacijentima koji boluju od hemofilije A.<sup>37</sup> Siguran je za korištenje kod pacijenata koji imaju i kod onih koji nemaju razvijena protutijela na faktor VIII.

#### 3.2. Genska terapija

Genska terapija je potencijalna terapija za izlječenje hemofilije. Trenutno je na tržištu u Europi i u SAD odobrena genska terapija za hemofiliju A, a za hemofiliju B je u finalnim procesima testiranja. Terapija se temelji na unošenju genetski modificiranog funkcionalnog gena F8 ili F9 u vektor koji onda dostavlja novi gen u stanice jetre te zamjenjuje neispravan gen. Trenutni vektor koji se koristi je adenoasocirani virus (AAV) koji nakon intravenskog unosa u organizam

unos zdravi gen u hepatocite. Trenutni rezultati smanjili su incidenciju epizoda krvarenja te nema značajnih nuspojava nakon jedne primijenjene doze. U prvih 12 mjeseci zabilježena je asimptomatska elevacija alanin transaminaza koju je potrebno liječiti kortikosteroidima. Neki pacijenti imaju ili mogu razviti protutijela na AAV što sprječava djelovanje lijeka u toj skupini. Također, smatra se da iako trenutno jedna od skupljih terapija na tržištu, genska terapija zbog smanjene potrebe za liječenjem simptoma i posljedica krvarenja, pružanja profilakse te rehabilitacije s vremenom će postati financijski isplativija.<sup>38</sup>

## INVAZIVNO LIJEČENJE

### 1. Artrocenteza

Artrocenteza je invazivna metoda kojim se ekstrahira krv iz zgloba pomoću igle. U prevenciji nastanka sinovitis, kod akutnog i obilnog krvarenja u zglob koristi se kako bi sinovija što kraće bila izložena krvlju i time podložna oštećenju. Prednosti metode su što smanjuje bol, prevenira nastanak fleksijskih kontraktura i apoptozu hondrocita. Najčešće opisane negativne posljedice artrocenteze su: krvarenje u zglobove, ozljeda mekih tkiva i infekcija.<sup>39</sup>

### 2. Sinovijektomija

Sinovijektomija je postupak u kojem se sinovija odstranjuje kirurški ili se pomoću kemijskih tvari ili radioizotopa radi ablacija sinovije. Postupak se temelji na patofiziološkom nastanku hemofilčne artropatije u kojem zbog učestalih krvarenja u zglobove i izloženosti sinovije krvlju, dolazi do hipertrofije sinovije i povećane prokrvljenosti zbog čega se ciklus ponavlja. Ovom metodom uklanja se hipertrofična sinovija, smanjuje se incidencija krvarenja te izloženosti hrskavice krvlju i nastanka procesa koji bi rezultirao artropatijom.<sup>16</sup>

#### 2.1. Radiosinovijektomija

Radiosinovijektomija je metoda kojom se lokaliziranim radijacijskim zračenjem u zglob putem



radiofarmaka liječi nastala hemartropatija. Metoda se najčešće koristi u osoba koje boluju od reumatoidnog artritisa, ali svoje mjesto je pronašla i u liječenju osoba koje boluju od hemofilčne artropatije.<sup>40</sup> Radiosinovijektomija koristi radioizotope u liječenju hemofilčne artropatije. Najčešće se koriste oni koji imaju kratak životni poluvijek, stvaraju beta zračenje i minimalno gama zračenja.<sup>40</sup> Itrij 90 stvara beta zračenje koje djeluje 3 - 4 mm u meka tkiva i ima poluvijek života od 2,7 dana. Renij 186 beta zračenjem penetrira 1 - 2 mm u meka tkiva i ima poluvijek života od 3,7 dana. Fosfor 32 koji se također koristi, beta zračenjem penetrira 2 - 3 mm u meka tkiva te ima poluvijek života od 14 dana. Različita dubina djelovanja omogućava izbor za odabir idealnog radiofarmatike za zahvaćeni zglob.<sup>40</sup> Kod izvođenja tehnike važno je imati spremne za nadomještanje potrebne faktore koagulacije. Postupak se izvodi po aseptičnom protokolu, u lokalnoj anesteziji. Potrebno je ubacivanjem kontrasta u zglobnu pukotinu potvrditi da nema curenje sinovijalne tekućine u okolno tkivo. Nakon toga ubacuje se radioizotop uz lokalni anestetik i kortikosteroidi. Nakon provođenja postupka potrebno je pacijentu mobilizirati zglob na 2 dana. Osim svojstava radioizotopa, potrebno je izračunati površinu zglobne površine zahvaćenog zgloba, zbog čega se terapijska doza radiofarmaka izračunava individualno.<sup>40</sup> Radiosinovijektomiju moguće je izvesti najviše tri puta unutar šest mjeseci zbog ograničenja zračenja koje osoba može primiti od 1 mSv/godišnje.<sup>41</sup> Prednost ove metode je što se nema restrikcije pokreta kao kod operacijskih zahtjeva, rijetka su krvarenja, povećana je kvaliteta života pacijenata, moguće je zahvat izvesti ambulantno, primjenjiva je kod onih pacijenata kojima je operacija kontraindicirana (zbog postojanja inhibitora faktora koagulacije) te je značajno jeftinija. Osim toga, rezultati radiosinovijektomije su identično uspješni kao i rezultati kirurške sinovijektomije.<sup>40</sup> Ne postoje trenutni dokazi koji povezuju ovu metodu s porastom incidencije neoplazmi u pacijenata koji boluju od hemofilije. Nedostatak je što radioizotopi nisu svugdje i lako dostupni, a i opisano je širenje u okolne limfne čvorove i jetru.<sup>40</sup>

## 2.2. Kemijska sinovijektomija

Kemijska sinovijektomija ili kemijska sinoviorsteza koristi različite kemijske tvari, u svrhu

destrukcije ili inaktivacije upalnog i hipertrofičnog sinovijalnog tkiva, koje bi za posljedicu smanjile krvarenje i bol u zglobovima. Kemijska sinovijektomija se češće koristi u zemljama koje nemaju pristup radioizotopima. Trenutno se kod osoba koje boluju od hemofilčne artropatije najčešće koristi rifampicin. Rifampicin se pokazao osobito učinkovit za liječenje hemofilčne artropatije malih zglobova (lakta i gležnja) te u djece. Za veće zglobove poput koljena potrebna je veća koncentracija lijeka ne bi li se postigao isti učinak. Ova metoda je idealna za liječenje hemofilčne artropatije u zemljama gdje radioizotopi nisu lako dostupni, izvodi se ambulantno, smanjuje ukočenost zgloba, zabilježena je smanjena bol kod pacijenata i incidencija ponovnog krvarenja. Nedostatak ove metode je što zahtjeva multiple doze zbog čega nije praktičnija za pacijente i medicinsko osoblje, skuplja je od radiosinovijektomije, nije primjerena za korištenje kod obilnih krvarenja, a zabilježeno je da pacijenti i do sedam dana nakon davanja injekcije osjećaju bol.<sup>16</sup>

### 2.3. Kirurška sinovijektomija

Kirurška sinovijektomija je invazivna metoda u kojoj se uklanja ili uništava upaljena ili hiperplastična sinovija s ciljem redukcije epizoda hemartroze i očuvanja zglobne funkcije. Indicirana je kod pacijenata koji imaju subakutni ili kronični sinovitis, a nema poboljšanja uz konzervativnu terapiju u posljednjih 6 mjeseci. Također preporuča se u pacijenata koji uz to imaju neku drugu patologiju zgloba npr. rupturiranu Bekerovu cistu, nestabilan zglob ili ozljedu ligamenta. Zahvat se može izvoditi otvorenom operacijom ili artroskopskom sinovijektomijom. Otvorenom sinovijektomijom učestalost hemartroze se reducirala za 80%, a artroskopski 84% te je smanjen osjećaj boli. Negativne strane kirurške sinovijektomije su što zahtijeva primjenu koagulacijskih faktora pa nije primjerena u osoba koje imaju inhibitore na njih, moguć je razvoj infekcije, frakture kosti, nastanak pseudoaneurizme i arteriovenske fistule, produljen boravak u bolnici i postoperativna hemartroza. Ukočenost operiranog zgloba također je jedna od čestih nuspojava, ali uključivanjem rane fizioterapije smanjena je redukcija pokreta.<sup>16</sup>

### 3. Zamjena zgloba

Terapija koja se koristi u prevenciji hemartroze nije u potpunosti djelotvorna zbog čega velik broj osoba koje boluju od hemofilije, s godinama razvije hemofiličku artropatiju te zahtjeva ortopedsku operaciju. Najčešće se izvode: resekcija glave radijalne kosti, totalna zamjena zgloba kuka, otvoreni debridman koljena, potpuna zamjena zgloba koljena i artrodeza zgloba gležnja.<sup>39</sup> Operacije osoba s hemofilijom nose sa sobom velik rizik te je potreban multidisciplinarni tim stručnjaka te protokoli ne bi li se pružila najbolja skrb za pacijente. Tri zgloba koja se najčešće operiraju su lakat, koljeno i gležanj.

#### 3.1. Lakat

Kiruška resekcija glave radijalne kosti uz otvorenu sinovijektomiju je zahvat koji pruža najbolje rezultate. Osim što smanjuje učestalost hemartroza, povećava opseg kretnji u zglobu lakta za 20 do 60 stupnjeva, smanjuje bol te povećava funkciju zgloba. Najčešće posljedice ovog zahvata su infekcije, oštećenje ili uklještenost ulnarnog živca te deformitet u po valgusu. Totalna zamjena zgloba lakta nema toliko pozitivne rezultate zbog malog broja studija i pacijenata na kojima je izvedena operacija. Trenutni rezultati nisu zadovoljavajući zbog incidencije do 85% postoperativnih infekcija.<sup>41</sup>

#### 3.2. Koljeno

Totalna zamjena zgloba koljena je operacija koja se izvodi u slučaju da svi zahvati prije nisu postigli željeni učinak, a bol ostaje te bolest progredira. Incidencija postoperativne infekcije je relativno visoka te je velika opasnost od ponovnog postoperativnog krvarenja. Provedena je studija u kojoj su totalne zamjene zgloba koljena obavljene s dva pristupa. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine te je prva skupina operirana uz multimodalni pristup prevencije gubitka krvi uz traneksemičnu kiselinu, a druga je operirana bez multimodalnog pristupa prevencije gubitka krvi i traneksemičnu kiselinu. Rezultati su pokazali da prva grupa nije imala ni jedan slučaj potrebe za transfuzijom krvi, naspram druge grupe u kojoj je 40% slučajeva postoperativno trebalo transfuziju krvi.<sup>42</sup> Multimodalna prevencija gubitka krvi, koja je

upotrebljena u prethodno navedenoj studiji, sastojala se od: preoperativne korekcije hemoglobina, postizanje bijele staze krvi pomoću podveze sa 100 mmHg iznad sistoličkog tlaka, koja je maknuta nakon šivanja kože. Obturacije femoranlog kanala s graftom kosti, uštrcavanja, 80mL fiziološke tekućine s 300 mcg adrenalina, 10 mg morfijevog klorida, 100 mg tobramicina, 6 mg betametadon natrijevog fosfata, 6 mg betametadon acetata i 200 mg ropivakaina, u zglobnu čahuru. Uz uštrcavanje u čahuru 2500 mg traneksamične kiseline i 10 mL fiziološke tekućine.<sup>42</sup> U drugoj grupi koja nije imala takav pristup koristila se bijela staza krvi s povezom na 300mmHg te otpuštanjem podveza prije šivanja kože, bez preoperativne korekcije hemoglobina, bez obturacije femoralnog kanala, intraartikularne infiltracije i traneksemične kiseline te uz vanjske drenove.<sup>42</sup> Preživljenje nakon totalne zamjene zgloba koljena u osoba koje boluju od hemofilične artropatije iznosi 83% do 92%. Dugoročne posljedice operacije su infekcija prostetičkog zgloba s potencijalnim širenjem i nastanak sepse te pseudoaneurizme. U slučaju pseudoaneurizmi, potrebno ih je potvrditi CT angiografijom te što prije zbrinuti arterijskom embolizacijom pomoću metalnih zavojnica.<sup>41</sup>

### 3.3. Gležanj

Kirurški pristup liječenju hemofilične artropatije gležnja obuhvaća artroskopski debridman, artrodezu i totalnu zamjenu zgloba gležnja. Progresijom artropatije dolazi do fiksacije zgloba u plantarnoj fleksiji te nastanku osteofita koji uzrokuju bol i gubitak kongruencija zglobnih ploha. Totalna zamjena zgloba zadnja je opcija koja će u tom slučaju povećat će opseg kretnji te smanjit bol. Postoperativna infekcija događa se u 33% slučajeva, a preživljenje prostetičkog implantata u prvih pet godina iznosi 85%, a u 15 godina 70%.<sup>41</sup>

## REHABILITACIJA

Rehabilitacija zgloba za cilj ima povratak funkcije zgloba u stanje prije nastanka hemartroze. Nakon epizode hemartroze potrebno je dati faktore koagulacije to po prestanku simptoma boli

započeti fizikalnu terapiju. Ona se sastoji od pasivnih i aktivnih vježbi, vježbi propriocepcije, vježbi za održavanje ravnoteže s ciljem povratka zgloba u funkcionalno stanje. Vježbe se planiraju individualno, s progresivno dodavanjem težine ne bi li se postigla maksimalna funkcionalnost zgloba. Potrebno je cijelo vrijeme pratiti stanje te intervenirati terapijom ili promjenom vježbi u slučaju da se stanje zgloba pogorša.<sup>15</sup> Osobama koje su razvile osteoporozu ili osteopeniju preporuča se korištenje vitamina D, bisfosfonata ili inhibitora RANK liganda u svrhu spriječavanja daljne remodelacije kosti.<sup>43</sup> Svim pacijentima se preporuča kontrola tjelesne težine, redovita fizička aktivnost u skladu s mogućnostima i uz edukaciju fizioterapeuta kojemu je područje interesa hemofilija. Za analgeziju preporuča se upotreba COX-2 inhibitora. U slučaju jake boli, moguće je prepisati i slabe ili jake opijate, uz savjetovanje specijaliste za bol. Poslije radiosinovijektomije i kemijske sinovijektomije potrebno je mobilizirati zglob do 48 sati, a nakon toga pacijent se uključuje u program fizikalne rehabilitacije koji traje oko 3 tjedna. U slučaju kirurških zahvata, preporuča se fizikalnu terapiju započeti preoperativno, a onda postoperativno progresivno nastavljati u skladu s mogućnosti pacijenta i odgovoru na liječenje. Cilj postoperativne rehabilitacije je maksimalni oporavak funkcije zgloba. Rehabilitacija kao i ostalo liječenje se osoba koje boluju od hemofilije preporuča se izvoditi u posebnim centrima u kojima su specijalisti obučeni i imaju iskustva u radu s tim pacijentima.<sup>15</sup>

## PROGNOZA

Prosječno očekivano trajanje života u osoba koje boluju od hemofilije povisilo se s primjenom profilakse i novim lijekovima. Iako životni vijek je i dalje niži nego u opće populacije i iznosi 63 godine u onih koji imaju teški oblik bolesti ili infekciju hepatitisom C ili AIDS. Osobe s blažim oblicima bolesti, koje redovito primaju profilaksu imaju očekivani vijek života oko 73 godine.<sup>44</sup> Kardiovaskularne bolesti imaju manju incidenciju u osoba koje boluju od hemofilije. Studije koje su mjerile kvalitetu života osoba s hemofilijom dokazale su da one imaju smanjenu kvalitetu života naspram ostalog stanovništva.<sup>45</sup> Najviše se bolest odražava na manjak samopouzdanja, učestale bolove zbog krvarenja, nastanak artropatije zbog koje je otežano kretanje i obavljanje svakodnevnih aktivnosti te infekcije povezane s primjenom nedovoljno pročišćenih faktora.<sup>46</sup> Također u toj populaciji povećana je incidencija anksioznosti, depresije i a zbog kronične boli limitirani su u sudjelovanju u sportskim aktivnostima.<sup>44</sup> Najčešći razlog smrti u osoba s hemofilijom je zatajenje jetre zbog infekcije hepatitisom C, krvarenje, te karcinomi.<sup>47</sup>

## ZAHVALE

Prvo se želim zahvalit svojoj obitelji, posebno mami i bratu koji su uvijek bili i jesu tu za mene.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Porinu Periću koji je bio definicija dobrog mentora i pomogao da pisanje ovog diplomskog rada bude ugodno iskustvo.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima, a posebno Loreni i Graciji koje su bile savršene kolegice na faksu i naučile me kako biti dobra prijateljica i bolja osoba.

Želim se posebno zahvalit Bubi, Hugu i Škilji Alehandru jer me uveseljavaju svaki dan.

I za kraj želim se zahvalit sebi jer nisam odustala i dogurala sam do kraja studiranja.

## LITERATURA

1. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. 2016;388(10040):187-197. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):45. doi:10.1038/s41572-021-00278-x
3. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):645-653. doi:10.1111/jth.15182
4. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720. doi:10.1111/bjh.15745
5. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112-2121. doi:10.1111/jth.15444
6. Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Horton MW, Saidi P. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood*. 1992;79(3):568-575.
7. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia*. 2017;23(S1):4-13. doi:10.1111/hae.13137
8. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most non hemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood*. 1997;89(10):3663-3671.
9. Zhong D, Saenko EL, Shima M, Felch M, Scandella D. Some human inhibitor antibodies interfere with factor VIII binding to factor IX. *Blood*. 1998;92(1):136-142.
10. Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Misra N, et al. The prevalence of proteolytic antibodies against factor VIII in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2002;346(9):662-667.



doi:10.1056/NEJMoa011979

11. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. *Thromb Res.* 2018;168:20-27. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.027
12. Calcaterra I, Iannuzzo G, Dell'Aquila F, Di Minno MND. Pathophysiological Role of Synovitis in Hemophilic Arthropathy Development: A Two-Hit Hypothesis. *Front Physiol.* 2020;11:541. doi:10.3389/fphys.2020.00541
13. Van Vulpen LFD, Mastbergen SC, Lafeber FPJG, Schutgens REG. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy – basic and applied issues. *Haemophilia.* 2017;23(4):521-527. doi:10.1111/hae.13236
14. Melchiorre D, Manetti M, Matucci-Cerinic M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. *J Clin Med.* 2017;6(7):63. doi:10.3390/jcm6070063
15. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(S6):1-158. doi:10.1111/hae.14046
16. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, Mohanty SS. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2021;27 Suppl 3(Suppl 3):96-102. doi:10.1111/hae.14025
17. Lan HH, Eustace SJ, Dorfman D. Hemophilic arthropathy. *Radiol Clin North Am.* 1996;34(2):446-450.
18. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop.* 1980;(149):153-159.
19. Wyseure T, Mosnier LO, Von Drygalski A. Advances and challenges in hemophilic arthropathy. *Semin Hematol.* 2016;53(1):10-19. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.10.005
20. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC, Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood.* 2017;129(17):2368-2374. doi:10.1182/blood-2016-02-683169
21. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.

doi:10.1182/blood-2015-01-528414

22. Bhardwaj R, Rath G, Goyal AK. Advancement in the treatment of haemophilia. *Int J Biol Macromol*. 2018;118:289-295. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.06.084
23. Gualtierotti R, Tafuri F, Arcudi S, et al. Current and Emerging Approaches for Pain Management in Hemophilic Arthropathy. *Pain Ther*. 2022;11(1):1-15. doi:10.1007/s40122-021-00345-x
24. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-399. doi:10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x
25. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2006;12(5):514-517. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01311.x
26. McCarty TS, Patel P. Desmopressin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed April 27, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554582/>
27. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus*. Published online 2011. doi:10.2450/2011.0113-10
28. Mannucci PM. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(2):273-290. doi:10.1016/s0950-3536(96)80063-1
29. Lusher JM. Recombinant clotting factor concentrates. *Baillieres Clin Haematol*. 1996;9(2):291-303. doi:10.1016/s0950-3536(96)80064-3
30. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018-1027. doi:10.1056/NEJMoa2002699
31. Hermans C, Mancuso ME, Nolan B, Pasi KJ. Recombinant factor VIII Fc for the treatment of haemophilia A. *Eur J Haematol*. 2021;106(6):745-761. doi:10.1111/ejh.13610
32. Giorgi ME, Agusti R, de Lederkremer RM. Carbohydrate PEGylation, an approach to improve pharmacological potency. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10:1433-1444. doi:10.3762/bjoc.10.147

33. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-1085. doi:10.1182/blood-2015-03-630897
34. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level  $\leq$ 2%) haemophilia B. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2014;20(1):15-24. doi:10.1111/hae.12228
35. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;119(3):666-672. doi:10.1182/blood-2011-07-367003
36. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769. doi:10.1182/blood-2015-09-669234
37. Okaygoun D, Oliveira DD, Soman S, Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci*. 2021;28(1):64. doi:10.1186/s12929-021-00760-4
38. Nathwani AC. Gene therapy for hemophilia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):569-578. doi:10.1182/hematology.2022000388
39. Rodriguez-Merchan EC. Surgical approaches to hemophilic arthropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2019;30(1S Suppl 1):S11-S13. doi:10.1097/MBC.0000000000000824
40. Siegel ME, Siegel HJ, Luck JV. Radiosynovectomy's clinical applications and cost effectiveness: a review. *Semin Nucl Med*. 1997;27(4):364-371. doi:10.1016/s0001-2998(97)80009-8
41. Rodríguez-Merchán EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173. doi:10.1302/2058-5241.4.180090

42. Rodriguez-Merchan EC, Romero-Garrido JA, Gomez-Cardero P. Multimodal blood loss prevention approach including intra-articular tranexamic acid in primary total knee arthroplasty for patients with severe haemophilia A. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* 2016;22(4):e318-320. doi:10.1111/hae.12942
43. Pulles AE, Mastbergen SC, Schutgens REG, Lafeber FPJG, Van Vulpen LFD. Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. *Pharmacol Res.* 2017;115:192-199. doi:10.1016/j.phrs.2016.11.032
44. Buckner TW, Sidonio R, Witkop M, et al. Correlations between patient-reported outcomes and self-reported characteristics in adults with hemophilia B and caregivers of children with hemophilia B: analysis of the B-HERO-S study. *Patient Relat Outcome Meas.* 2019;10:299-314. doi:10.2147/PROM.S219166
45. Plug I, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, et al. Social participation of patients with hemophilia in the Netherlands. *Blood.* 2008;111(4):1811-1815. doi:10.1182/blood-2007-07-102202
46. Buckner TW, Witkop M, Guelcher C, et al. Impact of hemophilia B on quality of life in affected men, women, and caregivers-Assessment of patient-reported outcomes in the B-HERO-S study. *Eur J Haematol.* 2018;100(6):592-602. doi:10.1111/ejh.13055
47. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM, US Hemophilia Treatment Center Network. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood.* 2016;127(24):3073-3081. doi:10.1182/blood-2015-10-675140
48. C Guyton, Jehn E. Hall. *Medicinska fiziologija.* 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.

## ŽIVOTOPIS

Katarina Kovač rođena 3. svibnja 1999. u Splitu. Završila je prirodoslovno-tehničku školu u Splitu, smjer kemijski tehničar i upisala studija medicine na Sveučilištu u Zagrebu u akademskoj godini 2018./2019. Od 4. godine studija je član Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju, a tijekom 6. godine jedan od članova vodstva Sekcije. Autorica je nekoliko prikaza slučaja i dobitnica posebne Dekanove nagrade za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta sa Sekcijom za gastroenterologiju i hepatologiju. Položila je tečaj Hrvatskog Znakovnog jezika u Savezu za gluhoslijepe Dodir. Trenirala je balet 12 godinu te plesala u brojnim predstavama s baletnim ansamblom u HNK Split. U slobodno vrijeme uživa u planinarenju i šetnji sa psima.